

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08117590 A**

(43) Date of publication of application: **14 . 05 . 96**

(51) Int. Cl

B01J 19/00

C12M 1/00

// C12Q 1/68

(21) Application number: **06255428**

(22) Date of filing: **20 . 10 . 94**

(71) Applicant: **SANYO ELECTRIC CO LTD**

(72) Inventor:
TAMAOKI YUICHI
SAKATA YASUSHI
MIYOSHI TETSUYA
HAGIWARA ATSUSHI
OTA TOSHIHIKO

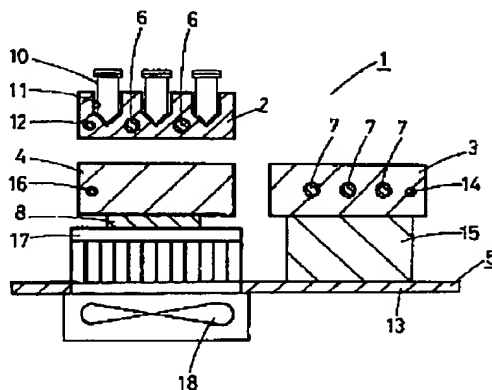
(54) TEMPERATURE CYCLE APPARATUS

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain an apparatus which loads prompt temperature change and the minimum variation and overshoot of temperature distribution onto a reaction block which holds a reaction specimen.

CONSTITUTION: A temperature cycle apparatus 1 holds a reaction specimen and is equipped with a heat conductive reaction block 2 which is kept at temperature higher than room temperature by a heater 6, a heat conductive heating block 3 with the second heater 7, a heat conductive cooling block 4 which is cooled by a cooler 8, and a transfer apparatus 5 which contacts/separates the block 2 with/from the block 3/block 4. The apparatus is equipped with a controller which controls a reaction temperature sensor 12 for the block 2, a heating temperature sensor 14 for the block 3, a cooling temperature sensor for the block 4, and the transfer means 5 and also controls the setting conditions of the block 2, the first heater 6, the second heater 7, and the cooler 8 on the basis of the output of the above temperature sensors.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO



BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-117590

(43) 公開日 平成8年(1996)5月14日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 J 19/00	3 0 1 Z	9342-4D		
C 1 2 M 1/00	A			
// C 1 2 Q 1/68	A	9453-4B		

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平6-255428

(22) 出願日 平成6年(1994)10月20日

(71) 出願人 000001889

三洋電機株式会社

大阪府守口市京阪本通2丁目5番5号

(72) 発明者 玉置 裕一

大阪府守口市京阪本通2丁目5番5号 三

洋電機株式会社内

(72) 発明者 坂田 康

大阪府守口市京阪本通2丁目5番5号 三

洋電機株式会社内

(72) 発明者 三好 哲哉

大阪府守口市京阪本通2丁目5番5号 三

洋電機株式会社内

(74) 代理人 弁理士 岡田 敬

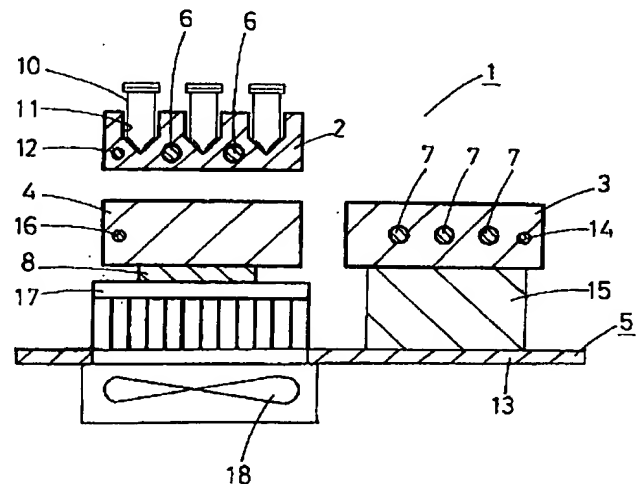
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 温度サイクル装置

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 反応試料を保持する反応ブロック2に迅速な温度変化ならびに可及的に小さな温度分布のバラツキとオーバーシュートを負荷する装置。

【構成】 温度サイクル装置1は反応試料を保持するとともに、加熱ヒータ6により常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロック2と、第2のヒータ7を備えた熱伝導性の加熱ブロック3と、冷却装置8により冷却される熱伝導性の冷却ブロック4と、ブロック2をブロック3/ブロック4と接触/分離させる移送装置5と、ブロック2に対する反応温度センサー12と、ブロック3に対する加熱温度センサー14と、ブロック4に対する冷却温度センサー16と、移送手段5を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいてブロック2の設定条件や第1のヒータ6、第2のヒータ7及び冷却装置8を制御する制御装置とを備えている温度サイクル装置。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第 1 の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第 2 の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第 1 の加熱手段、加熱ブロックの第 2 の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を制御する制御手段とを備えたことを特徴とする温度サイクル装置。

【請求項 2】 反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックの設定温度を入力する手段と、前記反応ブロックを加熱する第 1 の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第 2 の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第 1 の加熱手段、加熱ブロックの第 2 の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を、前記入力手段で設定された反応ブロックの温度に応じて制御する制御手段とを備えたことを特徴とする温度サイクル装置。

【請求項 3】 反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第 1 の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第 2 の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、この移送手段によって反応ブロックと分離状態にある加熱ブロックと冷却ブロックとを予め蓄熱及び蓄冷するように制御する制御手段とを備えたことを特徴とする温度サイクル装置。

【請求項 4】 反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第 1 の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第 2 の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加

熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第 1 の加熱手段を、この反応ブロックが加熱ブロック及び冷却ブロックから分離されているときに制御する制御手段とを備えたことを特徴とする温度サイクル装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、血液、検体等から採取された DNA 等の反応試料の温度を変化させることにより、増殖等の PCR サイクルを行うための温度サイクル装置の改良に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来のこの種の温度サイクル装置は、例えば実公昭 62-44979 号公報に DNA 等の合成装置として示されている。そこに示された合成装置は、ホスホトリエステル法による DNA 或いは RNA の自動合成装置であり、反応器の外周を熱ブロックで覆い、この熱ブロックにペルチェ効果による加熱冷却機構を有したサーモモジュールを装着すると共に、サーモモジュールにはサーミスタを埋設して構成されている。

【0003】 ここで、上記ホスホトリエステル法による DNA 等の合成方法は、マスキング・脱保護・乾燥・縮合の 4 工程をこの順で繰り返すことにより、DNA の増殖を促進する方法であり、そのために、前記合成装置では反応器内に DNA や各種試薬・溶媒を混合した試料を入れ、前記サーミスタによってサーモモジュールの通電を制御して熱ブロックを +42℃ に加熱することにより前記マスキング・乾燥・縮合の 3 工程を行うと共に、サーモモジュールの通電方向を変えて熱ブロックを +20℃ に冷却することにより脱保護工程を行うよう構成されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来の装置はサーモモジュールの通電方向を切換えることにより、試料の加熱及び冷却を行っていたため、熱ブロック及びサーモモジュール自体の熱容量により、加熱から冷却、及び冷却から加熱への温度の変化が迅速に行われず、増殖反応の効率向上に限界がある問題があった。

【0005】 そこで、従来では加熱手段と、冷却手段とを予め準備しておき、試料を収容した反応容器をこれら加熱・冷却手段によって、試料の加熱から冷却、或いは、冷却から加熱への温度変化を迅速に行わせるものが開発されていたが、係る装置では常に加熱・冷却手段の何れかが反応容器に接触していなければ、所定温度に保つことができず、そのため、加熱工程で順次温度を上げたり、冷却工程で順次温度を下げたりするときに蓄熱或

いは蓄冷効果によって急速な加熱や冷却をすることができない。また、温度上昇と温度降下のサイクルを繰り返す場合、加熱手段と冷却手段との蓄熱、蓄冷効果により急速な加熱冷却が行えるが、それぞれの加熱・冷却手段が反応容器に接触している状態では熱容量が大きくなり温度の目標値に対しオーバーシュートが大きくなる傾向があり、それを改善するためには、目標値に到達するかなり手前から温度変化速度を低下させなければならなかった。さらに、反応容器は加熱手段か冷却手段の何れかに接触して温度制御されているので、接触状態が変化すると、温度変化の過渡期だけでなく、安定時にも接触状態によって反応容器の温度分布が影響を受けやすくなる欠点があった。

【0006】この発明は上記の問題を解決するもので、反応試料を保持する反応ブロックの温度変化を迅速に行うとともに、温度安定時の温度分布のバラツキや温度変化時のオーバーシュートを小さくした温度サイクル装置を提供することを目的としたものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】請求項1の発明は、反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段、加熱ブロックの第2の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を制御する制御手段とを備えたものである。

【0008】請求項2の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックの設定温度を入力する手段と、前記反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段、加熱ブロックの第2の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を、前記入力手段で設定された反応ブロックの温度に応じて制御する制御手段とを備えたも

のである。

【0009】請求項3の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、この移送手段によって反応ブロックと分離状態にある加熱ブロックと冷却ブロックとを予め蓄熱及び蓄冷するように制御する制御手段とを備えたものである。

【0010】請求項4の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段を、この反応ブロックが加熱ブロック及び冷却ブロックから分離されているときに制御する制御手段とを備えたものである。

【0011】

【作用】請求項1の発明は上記のように構成したことにより、反応試料を保持する反応ブロックをこの反応ブロックの第1の加熱手段と加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と冷却ブロックを冷却する冷却手段とを制御手段で制御し、前記反応ブロックのオーバーシュートによる反応試料の失活で増幅率が低下するのを防止している。

【0012】請求項2の発明は反応ブロックの温度の変化状態を設定する入力手段に応じて第1の加熱手段、第2の加熱手段及び冷却手段を制御手段で制御し、前記反応ブロックの変化する設定温度に迅速に追従して維持するように制御したものである。

【0013】請求項3の発明は移送手段によって反応ブロックと分離状態にある加熱ブロックと冷却ブロックとを予め蓄熱及び蓄冷するように制御手段で制御し、オーバーシュートを起こすことなく急速な加熱冷却を行えるようにしている。

【0014】請求項4の発明は加熱ブロックと冷却ブロックとが反応ブロックから分離されているときにこの反応ブロックを第1の加熱手段で加熱するように制御装置で制御し、反応試料の温度維持制御時にオーバーシュートによって反応試料が失活して増幅率が低下しないよう

にしている。

【0015】

【実施例】以下この発明を図に基づいて説明する。

【0016】図1はこの発明の一実施例を示す温度サイクル装置の断面図である。図2はこの発明の温度サイクル装置の反応ブロックと冷却手段とが接触している状態を示す断面図である。図3はこの発明の温度サイクル装置の反応ブロックと加熱手段とが接触している状態を示す断面図である。図4はこの発明の温度サイクル装置の反応ブロックと加熱ブロック及び冷却ブロックとが離れている状態を示す断面図である。図5はこの発明の温度サイクル装置の温度変化を示すグラフ図である。図6はこの発明の温度サイクル装置の制御装置の電気回路図である。図7はこの発明の温度サイクル装置の制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。図8はこの発明の温度サイクル装置の制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。

【0017】1は反応試料としての染色体DNAの熱変性工程と、プライマーとのアニーリング工程と、鎖の伸長工程とを1サイクルとしてこのサイクルを複数回繰り返すいわゆるPCR法と称されるDNA増殖方法を実現するための温度サイクル装置で、この温度サイクル装置は反応ブロック2と、加熱ブロック3と、冷却ブロック4と、この加熱ブロック及び冷却ブロックを上下方向と左右方向とに移送する移送手段としての移送装置5と、反応ブロック2を加熱するための第1の加熱手段としての第1のヒータ6と、加熱ブロック3を加熱するための第2の加熱手段としての第2のヒータ7と、冷却ブロック4を冷却するための冷却手段としての冷却装置8と、移送装置5、第1・第2のヒータ6、7及び冷却装置8等を制御する制御装置9とから構成されている。

【0018】反応ブロック2の上面には、反応試料を収容したチューブ10を収納保持するための複数の保持孔11が形成されており、また、反応ブロック2内にはサーミスタから成る反応温度センサー12が埋設されている。

【0019】移送装置5は図示しないモータやギヤ等の駆動装置と、この駆動装置によって上下及び左右方向へ移動される支持板13とで構成されている。

【0020】加熱ブロック3は、内部にサーミスタから成る加熱温度センサー14を埋設し、断熱材15を介して支持板13の一側に取り付けられている。

【0021】冷却ブロック4は、内部にサーミスタから成る冷却温度センサー16を埋設し、冷却装置8としてペルチェ効果による冷却機構を備えたサーモモジュールと、その下面に設けた放熱板17とを介して支持板13上の他側に取り付けられている。放熱板17下面には複数の放熱フィンが形成され、それに対向する支持板13は切り欠かれ、この切欠に対向して放熱を促進するフ

ン18が設けられている。

【0022】加熱ブロック3と冷却ブロック4とは支持板13上で所定の間隔を空けて並設されている。

【0023】制御装置9は反応ブロック2を所定の温度に設定する入力手段19と、この入力手段で設定された温度に制御するマイクロコンピュータ20とで構成されており、このマイクロコンピュータの入力には反応温度センサー12、加熱温度センサー14及び冷却温度センサー16の出力が接続され、マイクロコンピュータ20の出力には移送装置5、ファン18、第1のヒータ6、第2のヒータ7及び冷却装置8が接続されている。

【0024】このように構成された温度サイクル装置において、図7及び図8のマイクロコンピュータ20のプログラムを示すフローチャートに基づき、図2から図4の動作説明図を参照しながら、本発明の温度サイクル装置1の動作を説明する。尚、熱変性工程における反応試料の設定温度は+94℃、アニーリング工程における設定温度は+55℃、伸長工程における設定温度は+72℃とし、マイクロコンピュータ20は熱変性工程を1分、アニーリング工程を1分、伸長工程を1分行い、これを1サイクルとして25回繰り返すことにより、PCR法を実行するものとする。

【0025】そして、反応ブロック2の保持孔11には、反応試料を収容したチューブ10を保持させ、動作を開始させる。

【0026】この初期状態では、マイクロコンピュータ20は移送装置5により、反応ブロック2を図4の如く加熱ブロック3、或いは冷却ブロック4の何れからも離間させているので、反応ブロック2の温度は常温である。そして、マイクロコンピュータ20は、まずステップS1にて全てをリセットし、ステップS2にて第2のヒータ7に通電して加熱ブロック3を加熱する。また、加熱温度センサー14の出力に基づき、加熱ブロック3の温度が+94℃の熱変性温度より25℃高い加熱待機温度である+119℃に達したか否か判断し、達するまでこれを繰り返す。

【0027】ステップS2で加熱ブロック3の温度が+119℃に達したら、以後加熱待機温度を維持するとともに、次にステップS3に進んで今度は冷却装置8に通電し、冷却ブロック4を冷却する。そして、冷却温度センサー16の出力に基づき、冷却ブロック4の温度が+55℃のアニーリング温度より25℃低い冷却待機温度である+30℃に降下したか否か判断し、降下するまで繰り返すが、運転開始時に、冷却ブロック4が待機温度より低いときには、冷却装置8に通電しないで待機状態にする。ステップS3で冷却ブロック4の温度が+30℃に達したら、以後冷却待機温度を維持しつつステップS4に進んでマイクロコンピュータ20が機能として有するカウンタをカウントする。

【0028】次に、ステップS5にてマイクロコンピュ

ータ20がその機構として有するタイマをカウントし、ステップS6にて移送装置5を制御し、図3の如く反応ブロック2に加熱ブロック3を接触させる。これによって、加熱ブロック3の熱が反応ブロック2に伝達され始め、チューブ10内の反応試料の加熱が開始される。このとき、反応ブロック2と加熱ブロック3とは熱伝導性であり、広い面積で接触されているので、加熱ブロック3から反応ブロック2への熱伝達は迅速に行われる。また、加熱ブロック3は待機状態において、熱変性温度(+94℃)より高い待機温度(+119℃)に維持されているので、反応ブロック2は迅速に加熱されていくことになる。そして、マイクロコンピュータ20はステップS7にて反応温度センサー12に基づき、反応ブロック2の温度が熱変性温度の+94℃になると、ステップS8にて移送装置5を制御し、加熱ブロック3が反応ブロック2から離れる。そして、ステップS9にて第1のヒータ6が通電され、1分間反応ブロック2の温度が熱変性温度の+94℃に維持されるように制御される。そして、加熱ブロック3が反応ブロック2から離れると、マイクロコンピュータ20はステップS10にて第2のヒータ7に通電して加熱ブロック3を加熱する。また、加熱温度センサー14に基づき、加熱ブロック3の温度が+72℃の伸長温度より25℃高い加熱待機温度である+97℃に達したか否かを判断し、達するまでこれを繰り返す。

【0029】そして、ステップS11にてタイマの積算に基づき、反応ブロック2が+94℃に維持されて1分の熱変性工程の時間が経過したか否かを判断し、否であればステップS9にて反応ブロック2の温度を熱変性温度(+94℃)に維持し続ける。

【0030】そして、ステップS11にて熱変性時間が経過すると、マイクロコンピュータ20は熱変性工程を終了し、ステップS12に進んで前記タイマをリセットするとともに、ステップS13に進んでタイマのカウントを再開し、ステップS14にて移送装置5を制御し、図2の如く反応ブロック2に冷却ブロック4を接触させる。これによって、反応ブロック2の熱が冷却ブロック4に吸収され始め、チューブ10内の反応試料の冷却が開始される。このとき、反応ブロック2と冷却ブロック4とは熱伝導性であり、前述の如く広い面積で接触されているので、反応ブロック2から冷却ブロック4への熱伝達は迅速に行われる。また、冷却ブロック4は待機状態において、アニーリング温度(+55℃)より低い待機温度(+30℃)に維持されているので、反応ブロック2は迅速に冷却されていくことになる。そして、マイクロコンピュータ20はステップS15にて反応温度センサー12に基づき、反応ブロック2の温度がアニーリング温度の+55℃になると、ステップS16にて移送装置5を制御し、冷却ブロック4が反応ブロック2から離れる。そして、ステップS17にて第1のヒータ6が

通電され、1分間反応ブロック2の温度がアニーリング温度の+55℃に維持されるように制御される。そして、冷却ブロック4が反応ブロック2から離れると、ステップS3にて冷却待機温度(+30℃)に冷却ブロック4が冷却される。

【0031】そして、ステップS18にてタイマの積算に基づき、反応ブロック2が+72℃に維持されて1分のアニーリング工程の時間が経過したか否かを判断し、否であればステップS17にて反応ブロック2の温度をアニーリング温度(+72℃)に維持し続ける。

【0032】そして、ステップS18にてアニーリング時間が経過すると、マイクロコンピュータ20はアニーリング工程を終了し、ステップS19に進んで前記タイマをリセットするとともに、ステップS20に進んでタイマのカウントを再開し、ステップS21にて移送装置5を制御し、図3の如く反応ブロック2に加熱ブロック3を接触させる。これによって、加熱ブロック3の熱が反応ブロック2に伝達され始め、チューブ10内の反応試料の加熱が開始され、加熱ブロック3から反応ブロック2への熱伝達は迅速に行われる。また、加熱ブロック3は待機状態において、伸長温度(+72℃)より高い待機温度(+97℃)に維持されているので、反応ブロック2は迅速に加熱されていくことになる。そして、マイクロコンピュータ20はステップS22にて反応温度センサー12に基づき、反応ブロック2の温度が伸長温度の+72℃になると、ステップS23にて移送装置5を制御し、加熱ブロック3が反応ブロック2から離れる。そして、ステップS24にて第1のヒータ6が通電され、1分間反応ブロック2の温度が伸長温度の+72℃に維持されるように制御される。

【0033】そして、ステップS25にてタイマの積算に基づき、反応ブロック2が+72℃に維持されて1分の熱変性工程の時間が経過したか否かを判断し、否であればステップS24にて反応ブロック2の温度を伸長温度(+72℃)に維持し続ける。

【0034】そして、ステップS25にて伸長時間が経過すると、マイクロコンピュータ20は伸長工程を終了し、ステップS26に進んで前記タイマをリセットするとともに、ステップS27に進んでカウンタの積算が25回に達しているか否かを判断する。そして、否であればステップS4に戻り、カウンタをカウントして再び前記熱変性工程に移行する。以後、係る熱変性・アニーリング・伸長の各工程をこの順で繰り返し、25回実行したらステップS27からステップS28に進んで動作を終了する。この時点では、DNAの数は最初の10万倍にまで増殖されている。

【0035】これらのPCR法においては、反応ブロック2、加熱ブロック3及び冷却ブロック4は、図5に示すように変化する。すなわち、Aは反応ブロック2の温度変化、Bは加熱ブロック3の温度変化、Cは冷却ブ

10

20

30

40

50

ック 4 の温度変化を示している。

【0036】係る増殖反応が終了したら、マイクロコンピュータ 20 は反応ブロック 2 を冷却ブロック 4 に接触させ、反応温度センサー 12 に基づいて冷却装置 8 を制御することにより、反応ブロック 2 の温度を例えば +5℃ に維持する。これによって、合成した DNA を冷保存する。

【0037】この発明は、加熱ブロック 3 と冷却ブロック 4 とを反応ブロック 2 の温度の保持に利用していないので、各ブロックを次の待機温度に速やかに移行することができるとともに、加熱用のブロックによる熱でオーバーシュートするのを防止できるようにしている。

【0038】

【発明の効果】以上のように請求項 1 の発明によれば、反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第 1 の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第 2 の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第 1 の加熱手段、加熱ブロックの第 2 の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を制御する制御手段とを備えたので、前記反応ブロックの温度を第 1 の加熱手段で保持させることができ、温度のオーバーシュートを防止しつつ反応試料の温度を迅速、かつ、正確に変化させることができる。

【0039】請求項 2 の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックの設定温度を入力する手段と、前記反応ブロックを加熱する第 1 の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第 2 の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第 1 の加熱手段、加熱ブロックの第 2 の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を、前記入力手段で設定された反応ブロックの温度に応じて制御する制御手段とを備えたので、反応ブロックに保持された反応試料の温度を設定温度に応じて温度のオーバーシュートを抑えつつ迅速、かつ、正確に変化させることができる。。

【0040】請求項 3 の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第 1 の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第 2 の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、この移送手段によって反応ブロックと分離状態にある加熱ブロックと冷却ブロックとを予め蓄熱及び蓄冷するように制御する制御手段とを備えたので、所定温度で反応ブロックを保温保冷しているときに加熱ブロックと冷却ブロックとを蓄熱及び蓄冷でき、前記反応ブロックを異なる設定温度に移行するときにオーバーシュートを防止しつつ迅速、かつ、正確に変化させることができる。

【0041】請求項 4 の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第 1 の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第 2 の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第 1 の加熱手段を、この反応ブロックが加熱ブロック及び冷却ブロックから分離されているときに制御する制御手段とを備えたので、前記反応ブロックのみを加熱して温度保持することができ、加熱ブロックや冷却ブロックを加熱冷却して温度を保持するものに比べ熱ロスを少なくできるようにしたものである。

【図面の簡単な説明】

【図 1】この発明の一実施例を示す温度サイクル装置の断面図である。

【図 2】この発明の温度サイクル装置の反応ブロックと冷却手段とが接触している状態を示す断面図である。

【図 3】この発明の温度サイクル装置の反応ブロックと加熱手段とが接触している状態を示す断面図である。

【図 4】この発明の温度サイクル装置の反応ブロックと加熱ブロック及び冷却ブロックとが離れている状態を示す断面図である。

【図 5】この発明の温度サイクル装置の温度変化を示すグラフ図である。

【図 6】この発明の温度サイクル装置の制御装置の電気回路図である。

【図 7】この発明の温度サイクル装置の制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。

11

12

【図 8】 この発明の温度サイクル装置の制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。

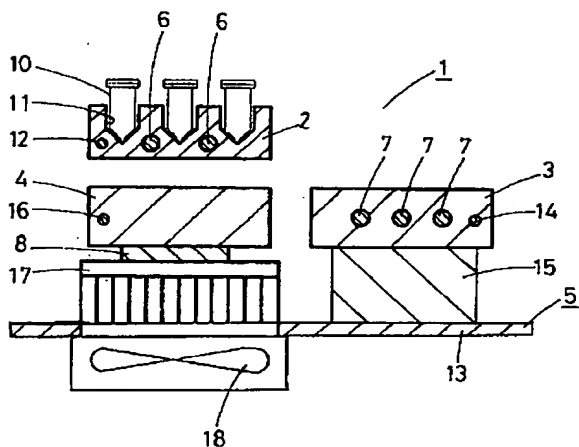
【符号の説明】

- 1 温度サイクル装置
- 2 反応ブロック
- 3 加熱ブロック
- 4 冷却ブロック
- 5 移送装置

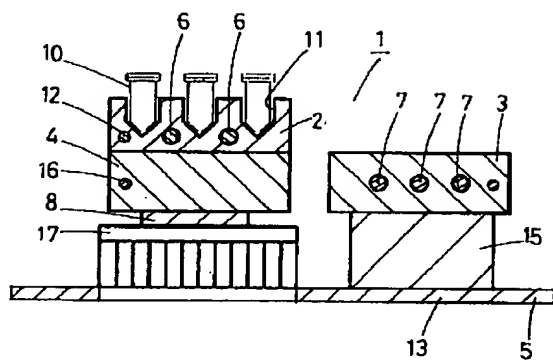
- * 6, 第 1 のヒータ
- 7 第 2 のヒータ
- 8 冷却装置
- 9 制御装置
- 1 2 反応温度センサー
- 1 4 加熱温度センサー
- 1 6 冷却温度センサー
- 1 9 入力手段
- * 2 0 マイクロコンピュータ

10

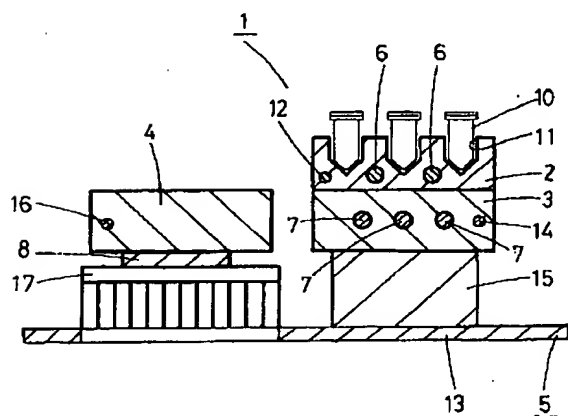
【図 1】



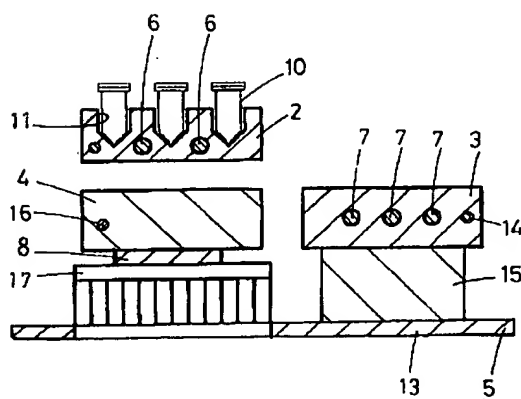
【図 2】



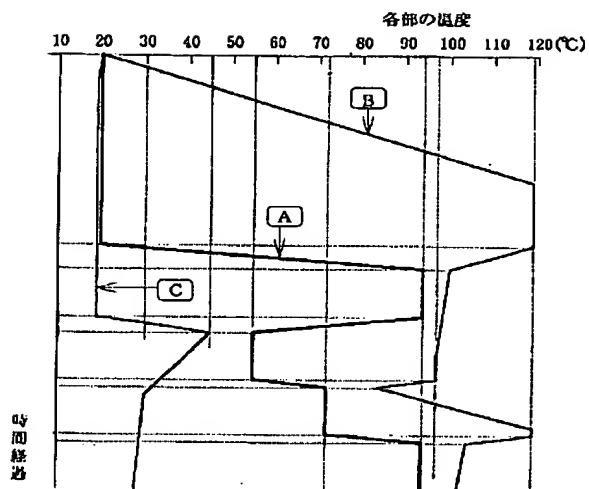
【図 3】



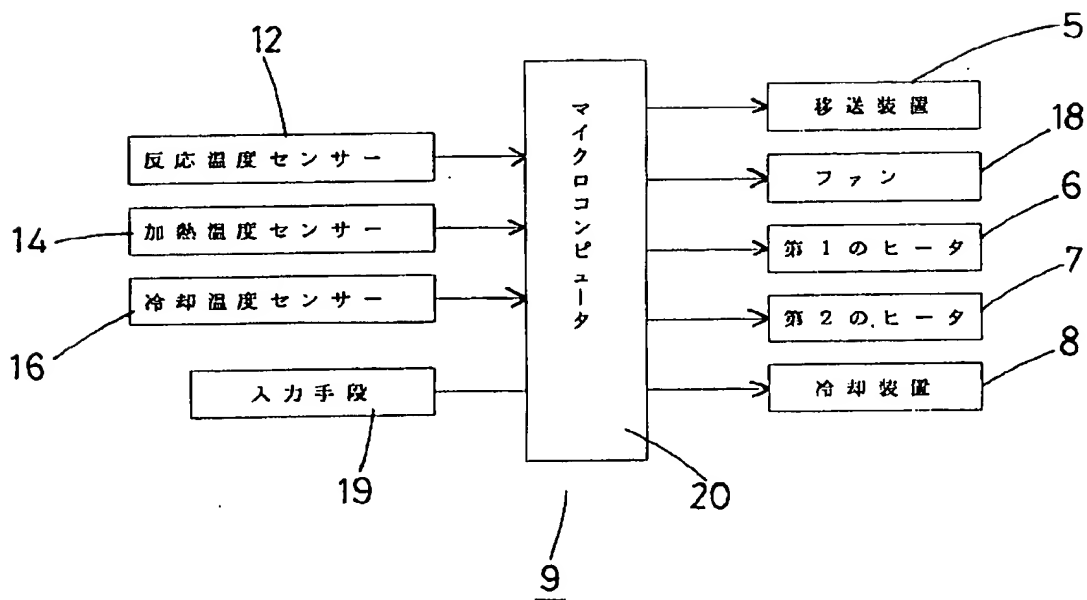
【図 4】



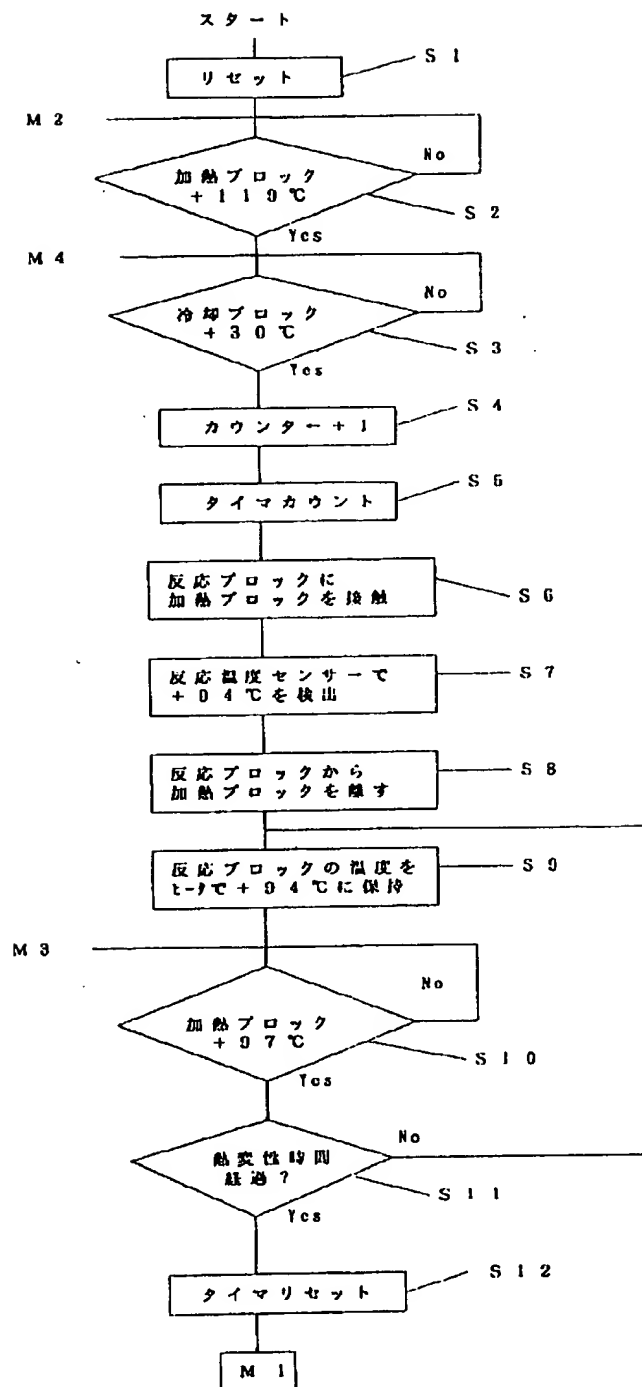
【図5】



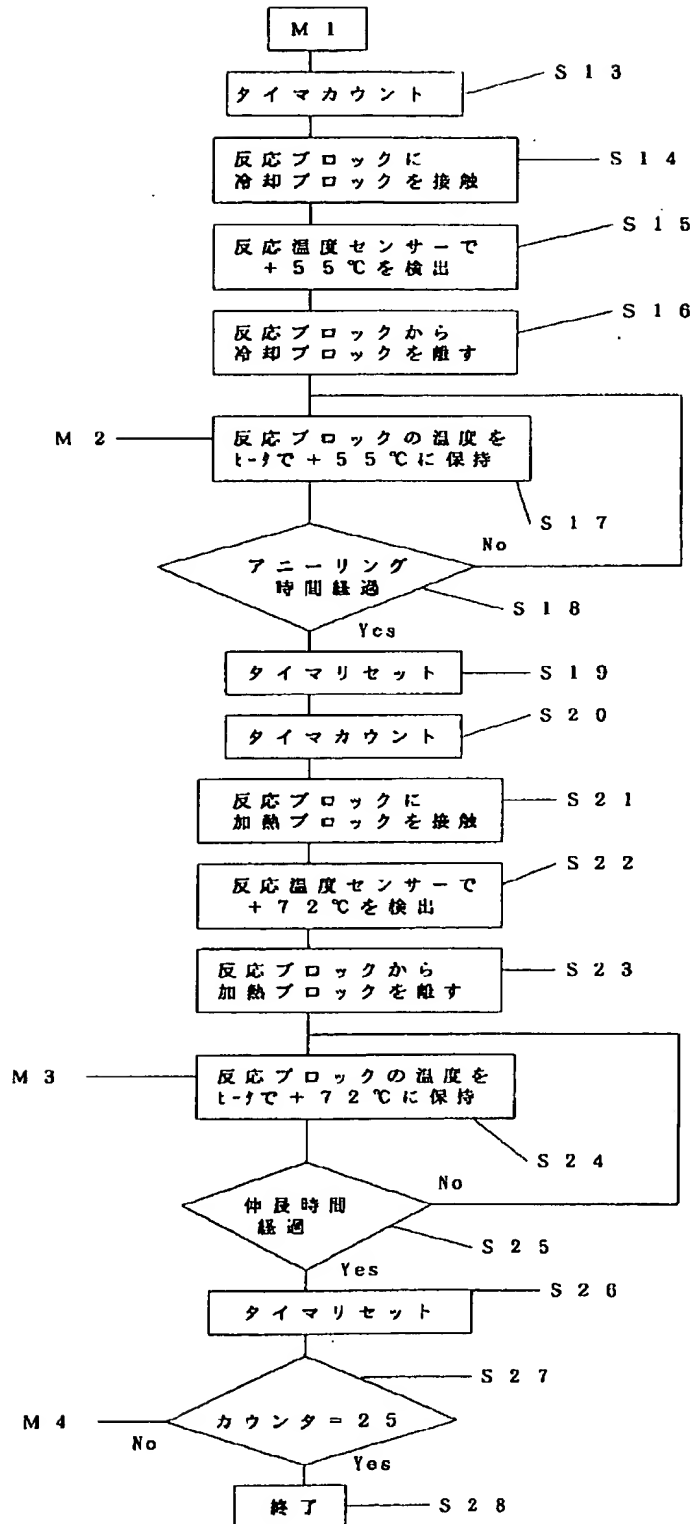
【図6】



【図 7】



【図8】



フロントページの続き

(72)発明者 萩原 淳
大阪府守口市京阪本通 2 丁目 5 番 5 号 三
洋電機株式会社内

(72)発明者 太田 稔彦
大阪府守口市京阪本通 2 丁目 5 番 5 号 三
洋電機株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.